

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

88

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Fernand BÉGUIN

Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE COMPARÉE DES TRAITEMENTS

DES

LEUCÉMIES CHRONIQUES

Président : M. F. BEZANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS
45, rue Racine, 45

1922

88

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Fernand BÉGUIN

Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE COMPARÉE DES TRAITEMENTS

DES

LEUCÉMIES CHRONIQUES

Président : M. F. BEZANÇON, professeur



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
 ASSESSEUR : G. POUCHET
 PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie.	Ch. RICHET
Physique médicale.	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale.	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.	CHAUFFARD
Clinique des maladies des enfants.	MARFAN
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	NOBECOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DUPRÉ
Clinique des maladies du système nerveux.	JEANSELME
Clinique des maladies contagieuses.	PIERRE MARIE
	TEISSIER
Clinique chirurgicale.	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
Clinique ophtalmologique.	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires.	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique d'accouchements.	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILLEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	PIERRE DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LELORIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLÉMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE

M. le Docteur BRUHL
Médecin des Hôpitaux de Paris

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Docteur F. BEZANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE COMPARÉE DES TRAITEMENTS DES LEUCÉMIES CHRONIQUES

INTRODUCTION

Sous le nom de leucémies, la pathologie englobe une série d'affections liées à l'hyperplasie des organes producteurs de leucocytes; la forte production dans le sang des éléments blancs était autrefois considérée comme leur caractère essentiel. De nos jours, depuis les travaux d'Erlich, on attache une importance plus grande dans la détermination de ces affections à la qualité des globules blancs plutôt qu'à leur quantité et nous savons que, suivant la forme leucocytaire dominante, on classe les leucémies en trois espèces : aiguës et chroniques, niques, ces dernières étant soit du type lymphoïde, soit du type myéloïde.

Les leucémies aiguës sont rebelles à tout traitement : notre intention est donc de limiter notre travail aux formes chroniques : contre ces dernières, la thérapeutique a fait depuis une vingtaine d'années bien des progrès.

Nous étions autrefois complètement désarmés contre cette redoutable maladie qu'est la leucémie et faute de mieux, on essayait de traiter l'anémie coexistante : l'opothérapie et les arsenicaux amenaient parfois une baisse légère du nombre des leucocytes, mais ne chan-

geaient en rien la formule globulaire. Le traitement chirurgical par splénectomie ne donna pas de bons résultats. Les choses changèrent du jour où l'on trouva dans la radiothérapie une arme que pendant quelque temps l'on crut spécifique. Le benzol et les corps radio-actifs permettaient quelques années plus tard d'obtenir d'excellents résultats. Enfin récemment l'emploi de sérums leucolytiques fut proposé, mais la question n'est pas encore au point.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre maître, M. le Dr Bruhl, durant l'été dernier, un cas de leucémie myéloïde : ce malade, dont nous rapportons l'observation à la fin de cette étude, était dans un état très grave : des hémorragies multiples s'étaient déclarées chez lui, rendant impossible la continuation du traitement radiothérapique commencé. La plèvre gauche était le siège d'un vaste épanchement sanguin. Des hématomes sous-cutanés s'étaient déclarés au niveau des points d'application de ventouses et s'éten- daient rapidement en même temps que l'état général du malade faisait présager une issue fatale à brève échéance; c'est alors que le traitement par le benzol fut institué chez lui : à notre grand étonnement, ce malade s'améliora rapidement et ses hémorragies se tarirent. Son état devint tel, qu'un mois après le début du traitement, il quittait l'hôpital pour retourner dans sa famille en Charente.

En présence d'un tel cas, nous nous sommes déman- dés si le traitement par le benzol n'était pas supérieur aux autres remèdes utilisés contre les leucémies ou si, en tout cas, il ne convenait pas, suivant telle ou telle circonstance, d'avoir recours à tel ou tel d'entre eux. Nous avons essayé dans cette étude de répondre à ces questions.

Notre intention est donc de comparer l'action des rayons X, du benzol et du radium dans le traitement des leucémies chroniques. Après avoir rappelé en quelques mots leur mode d'emploi, nous nous proposons de rechercher les résultats immédiats et lointains obtenus grâce à eux, d'examiner les cas où ils se trouvent sans action, d'étudier les accidents qu'ils provoquent et enfin de rechercher si leur action sur l'organisme est semblable.

Nous ne saurions aller plus loin sans témoigner toute notre reconnaissance à notre maître, M. le Dr BRUHL, dont les conseils nous furent toujours si précieux, et à M. le professeur BEZANÇON, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Nous ne saurions trop remercier également MM. les professeurs RENON et VAQUEZ, MM. les Drs CLERC et GARNIER, qui ont bien voulu nous guider dans notre travail et nous donner accès dans leur service.

HISTORIQUE

1° *Radiothérapie.* — Les deux premières observations de leucémies traitées par les rayons X ont été publiées par Senn, de Chicago, dans le *New-York Journal* en 1903 : cette auteur constatait une amélioration notable aussi bien de l'état général que de l'état local, c'est-à-dire du sang et des organes hématopoïétiques chez les malades ainsi traités. Déjà, en 1902, Pusey et Schütze avaient rapporté quelques cas de leucémie, où ils avaient essayé, sans grands résultats d'ailleurs, la radiothérapie. En 1904, Heinche publiait ses recherches concernant l'action des rayons X sur les maladies du sang. Dans les années qui suivirent, les observations de leucémies traitées par la radiothérapie se multiplièrent : mais, si des résultats remarquables furent obtenus, il n'en est pas moins vrai que, par suite d'une technique imparfaite, des accidents et même des cas mortels imputables à l'action des rayons X furent à regretter au début.

En France, la thèse de Beaujard et les travaux d'Aubertin en 1905 précisent la question. Mais c'est surtout le nom de A. Béclevé qu'il convient de citer : sa communication au Congrès de Londres mettait en 1914 la question au point.

Le professeur Ménétrier devait s'attacher surtout au côté anatomo-pathologique de la question.

Enfin, la découverte d'une source de rayons plus pénétrants que ceux utilisés jusqu'alors, l'ampoule Coo-

lidge, découverte qui date de la dernière guerre, permet bien des espérances.

2° *Benzol*. — Ce n'est que peu d'années après les travaux de Senn que le benzol fit son entrée dans l'arsenal thérapeutique : en 1909, Barker observait au John Hopkins Hospital à Baltimore plusieurs cas d'intoxication chez des jeunes filles travaillant dans une fabrique de boîtes d'étain pour conserves, où l'air de la salle était imprégné de vapeurs de benzène; déjà, Mohr, auparavant, avait rapporté quelques cas analogues. Selling fut frappé de l'anémie observée chez ces malades et fit une série de recherches expérimentales dont le résultat fut de démontrer l'action leucotoxique du benzène.

En 1912, Koranyi le premier se servait du benzol dans le traitement des leucémies; puis son élève Kiralyfi rapportait plusieurs cas observés dans son service. Nombreux auteurs s'attachèrent à l'étude de la question, Pappenheim, Billings, etc.

En France, M. Vaquez et ses élèves Aubertin et Yacoël étudièrent l'action du benzol dans les leucémies, fixèrent le mode d'administration de ce médicament, indiquèrent son mode d'action et les résultats qu'il permettait d'obtenir.

3° *Radium*. — Quant au radium, on sait que son utilisation en thérapeutique est due à MM. Wickham et Degrais : en 1910, pour la première fois, l'on eut recours à lui dans le traitement des leucémies : le mérite en revient à MM. Renon, Degrais et Dreyfus qui présentèrent en juin 1913 à l'Académie de Médecine les quatre premières observations de leucémies myéloïdes traitées par le radium. En juillet 1913, un nouveau cas était communiqué par MM. Renon, Degrais et Debouis et un autre en mars 1914 par MM. Renon, Degrais et Tournemelle. A cette date, ces auteurs mentionnaient que

douze cas avaient été traités favorablement en France par la curiethérapie. Depuis 1910, M. Renon a traité par cette méthode 8 malades de son service. « Un recul de dix ans lui permet, dit-il, d'en considérer les résultats éloignés, d'en déterminer la valeur et de rechercher la meilleure conduite de la cure. »

A l'étranger, le Dr Schuller, de Vienne, traitait en 1913 un cas de leucémie myéloïde par le radium.

En Allemagne et en Autriche, il semble que l'emploi des corps radioactifs se soit surtout fait sous forme de thorium X qui, entre les mains de Falta, donnait des résultats satisfaisants. L'émanation était également utilisée, mais sans grand succès.

En Angleterre et en Amérique, plusieurs observations ont été recueillies concernant cette méthode de traitement. Nous citerons principalement les noms de Ordway qui, en 1916, rapportait à la Society of Physicians un cas où il avait employé le radium avantageusement et indiquait la technique à suivre.

Enfin, Giffin, l'année suivante, publiait les résultats obtenus par lui dans trente cas de leucémie soumis à la curiethérapie.

TECHNIQUE

Radiothérapie. — Nous n'insisterons pas sur la technique de la Roëngenthérapie profonde appliquée aux leucémies, qui est aujourd'hui pour ainsi dire classique. Nous dirons seulement que le mode d'emploi des rayons X est dominé, d'une part, par la nécessité de faire absorber des quantités assez considérables de rayons et, d'autre part, de ménager la peau, susceptible de devenir le siège de radiodermites. M. H. Béclève a précisé récemment cette technique (*Journal Méd. Fr.*, n° 3). Dans les leucémies myéloïdes, la rate surtout sera irradiée : la surface à traiter pouvant dépasser 30 centimètres de hauteur, il est nécessaire d'employer la méthode « en damier » fixée par Kienbock. La région splénique est divisée en segments qui seront irradiés successivement en recouvrant les autres par une feuille de tissu protecteur. Chaque segment reçoit à chaque quinzaine une quantité de rayons de 3 unités H. La qualité des rayons sera telle que les rayons auront une pénétration indiquée par le n° 6 au radiochronomètre de Benoist. Quant aux filtres utilisés dans le but d'arrêter les rayons les moins pénétrants nocifs pour la peau, ils seront en aluminium et auront 3 millimètres et plus d'épaisseur. La méthode des « feux croisés » doit être utilisée afin de multiplier les portes d'entrée. Quant aux applications au niveau des os longs, elles n'ont d'utilité que dans la période terminale de la maladie.

Pour ce qui est de la leucémie lymphoïde, les irradiations doivent porter sur les groupes ganglionnaires et la rate : chaque séance doit être de 3 H.

Benzolthérapie. — Actuellement, le benzol s'administre de la façon suivante : le benzol doit être très pur (on devrait donc dire benzène, car le benzol ne diffère du benzène C^6H^6 que par quelques impuretés : toluol, xylol). On donnera d'abord XXX gouttes à chaque repas dans du sirop, du vin ou du lait. Quelques jours après, on ajoutera XXX gouttes à prendre au repas du matin. Il convient de s'en tenir à ces 90 gouttes pendant quinze jours, époque à laquelle on fera un examen du sang : la plupart du temps, on verra ainsi que le benzol a agi ; il y aura lieu de suspendre la médication pendant huit jours, puis de faire un nouvel examen de sang ; si l'on voit que la baisse se poursuit, on donnera 60 gouttes pendant quinze jours ; sinon, on emploiera des doses plus fortes, 90 gouttes et même 120. On continuera ainsi par période de quinze jours en intercalant des périodes de repos de huit jours. Comme nous le verrons tout à l'heure, il faudra s'arrêter dès que les globules blancs seront tombés à 20.000, surtout si la chute se produit brusquement.

Certains auteurs ont constaté que le benzol ne pouvait parfois être supporté : c'est ainsi que M. Renon n'a pu dépasser des doses de 30 gouttes par suite de l'intolérance gastrique. Cette intolérance n'est pas rare : dans les cas où elle se produit, il y a lieu, sinon de suspendre le médicament durant quelques jours, du moins de le donner sous forme de capsules glutinisées à 0 gr. 50 par exemple mélangé à de l'huile d'olive ou sous forme de lavement en dissolution dans de l'huile d'olive.

Curiethérapie. — Les appareils utilisés en radiumthérapie sont de deux sortes : d'une part, de petits tubes

en verre à l'intérieur desquels est renfermé le sel de radium ou l'émanation, d'autre part, les appareils dits à « sels collés », caractérisés par ce fait que la substance radiante est étalée sur une surface relativement étendue. Ce n'est que ces dernières années que l'on a pu obtenir des aiguilles contenant du sel de radium, alors qu'auparavant seule l'émanation pouvait s'adapter à cette modalité d'appareil.

Pour le traitement des leucémies, ce sont les appareils à sels collés qui ont eu la préférence en France. Ces appareils sont soit rigides, soit souples : rigides, ils sont formés d'une plaque de cuivre de forme arrondie ou quadrangulaire mesurant 6 centimètres environ de diamètre maximum, afin que la plaque s'applique bien à plat sur la peau. Une des faces est recouverte d'une couche de vernis ou d'émail auquel a été incorporé le sel de radium. Les appareils souples ont l'avantage de pouvoir se mouler sur toutes les surfaces : le radium y est incorporé à une dissolution de caoutchouc.

Parmi les différents rayons qui émanent de la source radiante, rayons α , β et γ , seuls les rayons γ peuvent être utilisés; les rayons α et β , étant nocifs pour la peau, sont éliminés au moyen de lames de plomb de 1 à 2 millimètres d'épaisseur. Cette lame interceptant une partie des rayons γ , il faudra, pour obtenir une action utile, laisser l'appareil en place au moins vingt-quatre heures. D'autre part, les rayons γ déterminant la production de rayons secondaires au niveau de la peau, rayons nocifs pour elle, il y a lieu de la protéger au moyen de 20 couches de gaze. Tout l'ensemble de l'appareil est maintenu au moyen de bandelettes de sparadrap caoutchouté.

Chez M. Renon, « le traitement des malades a été effectué pour la plupart au moyen de 13 appareils plats

à sels collés représentant 189 milligrammes de bromure de radium ou mieux 101 milligrammes de radium élément. La surface globale de ces appareils était de 244 centimètres carrés, soit une dose moyenne de 2,4 milligrammes de radium par centimètre carré de surface radiante. On utilisait un filtrage de 2 millimètres de plomb et de 1 centimètre de gaze. La durée se prolongeait pendant quarante-huit heures et sa valeur était de 4.848 milligrammes heure. » La prolongation des effets du radium se poursuit pendant huit à quinze jours; M. Renon est d'avis qu'il y a lieu d'espacer les cures et de les faire chaque fois le plus intense possible pour éviter les récidives et les rendre moins graves.

Les appareils à sels collés semblent avoir été peu utilisés en Amérique. Ordway et Giffin utilisaient des tubes de radium, et employaient la méthode en damier comme pour la radiothérapie. Chaque petit secteur était irradié pendant trois à quatre heures, la séance entière durant trente-quatre à trente-six heures.

Ces différentes applications se font au niveau de la rate. (Les leucémies ainsi traitées étaient toutes des myéloïdes.) L'irradiation au niveau des cuisses et de la moelle des os longs n'a donné à M. Renon et à Ordway que des résultats négatifs.

En résumé, nous voyons que parmi ces différents instruments thérapeutiques, le benzol est certainement celui qui est le plus maniable. Il n'exige aucune installation, aucun appareil cher, il peut être employé facilement chez le malade alité, point important lorsqu'il s'agit de leucémiques sujets aux hémorragies les plus diverses. La curiethérapie peut être mise en application elle aussi au lit du malade, mais à l'inconvénient du prix de revient de ce mode de traitement, se joint la possi-

bilité de larcin et Giffin dit à ce sujet que l'on peut y remédier par l'emploi de l'émanation : mais alors il y a nécessité d'un laboratoire. Quant à la radiothérapie, qui exige des séances un peu plus fréquentes, son appareillage est moins coûteux, mais elle nécessite des déplacements du malade.

RESULTATS IMMEDIATS OBTENUS PAR CES DIFFERENTS AGENTS

1. — État général

a) *Radiothérapie*. — L'action bienfaisante des rayons X chez les leucémiques s'exerce à la fois sur l'état général, sur les organes hématopoïétiques et le sang. C'est ainsi qu'un de ses premiers effets est de faire baisser la température chez les malades fébricitants; d'après Renon, la persistance de la fièvre doit être envisagée comme de mauvais augure. Cet abaissement se produit dans les cinq à quinze jours en moyenne qui suivent la première irradiation.

En même temps disparaissent les frissons, les sueurs, l'apathie, troubles auxquels était en proie le malade. L'albuminurie, les œdèmes, la dyspnée diminuent progressivement. Le retour de l'appétit est frappant : des malades qui ne mangeaient plus arrivent à manger normalement. Avec l'appétit, ce sont les forces qui reviennent, la sensation de bien-être, la santé qui réapparaît. Les règles, absentes en général chez les leucémiques, font leur réapparition.

D'une manière générale, on note une augmentation de poids des malades sous l'influence de ce traitement : il y a lieu de tenir compte du poids de la rate qui fond, des œdèmes qui disparaissent, de sorte qu'au début on

note plutôt une diminution du poids compensée au bout de quelque temps.

Cette amélioration notable, chez les malades traités par la radiothérapie, débute ordinairement vers la troisième semaine, époque à laquelle le nombre des leucocytes n'est pas encore diminué et avant toute réduction du volume de la rate.

b) *Benzolthérapie*. — Des résultats analogues sont obtenus chez les leucémiques au moyen du benzol.

Là aussi chez les fébricitants nous constatons une chute de la température : la malade de M. Aubertin (obs. II) avait une température normale au quatorzième jour. Celle de M. Vaquez voyait sa température qui oscillait entre 38° et 39° revenir à la normale.

Le traitement par le benzol permet de constater également la disparition de l'asthénie, la réapparition des forces, la disparition des œdèmes, en un mot le retour à la santé. Ici aussi l'appétit qui était nul revient rapidement. Malgré la diminution de la rate, le poids du malade augmente : le malade de Stein gagnait 2 kgr., celui de Boni 4 kgr., ceux de M. Vaquez engraisaient, l'un de 2 kgr. en sept semaines, l'autre de 4 kgr. en trois mois. L'un des leucémiques cités par Koranyi avait augmenté de 10 kgr.

Enfin, Kiralyfi signale un cas de grossesse menée à terme; la leucémie réapparut après l'accouchement.

Il est à noter que la disparition du mauvais état général survient environ huit à quinze jours après le début du traitement par le benzol : il coïncide à peu près avec le début de la chute leucocytaire.

Radiumthérapie. — Des résultats analogues sont également constatés dans le traitement par le radium : même chute de la température, chez les leucémiques

fébricitants. Cet heureux effet s'observe à la suite de la première irradiation, comme le montre l'observation III rapportée par M. Renon à l'Académie de Médecine.

L'observation que nous rapportons à la fin de cet ouvrage témoigne du retour des forces, de l'appétit, du bien-être, de la disparition de l'asthénie, des œdèmes et de l'albuminurie. Après quelques semaines, des malades qui étaient confinés au lit, marchent et arrivent à pouvoir reprendre leurs occupations.

Parmi les malades de M. Renon, deux devinrent enceintes et l'une mena sa grossesse à terme : son enfant bien portant ne présentait pas de myélocytes dans son sang.

La radiumthérapie amène également une augmentation de poids : le malade de l'observation III de M. Renon gagne 13 kgr., celui de l'observation II 1 kgr., par semaine durant le traitement. Le petit malade cité par Schüller gagne 8 kgr. Ordway et Giffin rapportent des cas analogues.

Quel que soit donc le moyen thérapeutique employé, les résultats sont donc à peu près identiques : retour à la santé, amélioration très nette de l'état général. Il nous a paru cependant que ces résultats étaient obtenus un peu plus rapidement en se servant du radium. Le benzol semble donner des résultats plus rapides que la radiothérapie.

Nous dirons également que chez les malades hémophiles, ces différents traitements amènent une disparition des hémorragies : dès le début du traitement, les hémorragies, au lieu de se multiplier et de devenir plus abondantes, deviennent stationnaires et cessent dès que l'état général devient bon, c'est-à-dire lorsque la baisse leucocytaire apparaît. L'observation que nous rappor-

tons nous semble particulièrement suggestive à cet égard : le traitement par le benzol a tari les différents foyers hémorragiques. Des résultats analogues ont été observés par M. Vaquez et par Aubertin. Les observations rapportées dans sa thèse par Beaujard montrent que les rayons X permettent d'obtenir des résultats semblables. Giffin déclare qu' « à la suite du traitement par le radium, les hémorragies ont cessé lorsque l'état général des malades s'est amélioré ».

2. — Organes hémato-poïétiques

Radiothérapie. — L'un des principaux symptômes de la leucémie myéloïde, c'est l'augmentation du volume de la rate qui, lorsqu'elle n'occupe pas tout l'abdomen, arrive le plus souvent à atteindre l'ombilic. Le plus souvent, le traitement par les rayons X a pour effet de diminuer dans des proportions considérables le volume de cet organe.

Cette diminution cependant n'est pas immédiate; plus tardive que la chute leucocytaire, on ne constate guère de diminution appréciable dans son volume, qu'alors que le nombre des globules blancs est devenu nettement moins élevé. Bien avant la constatation de la régression de la splénomégalie, les malades accusent la disparition de la sensation de pesanteur, les tiraillements, des troubles digestifs, dont la cause résidait dans l'augmentation du volume de la rate. De légères douleurs peuvent apparaître, dues aux ruptures des adhérences que la rate a pu contracter. Par la suite, cet organe devient plus mobile et régresse.

Suivant l'expression de Béclevé, les rates « fondent comme la neige au soleil ». Dans un cas cité par Beau-

jard, une rate qui mesurait 38×21 avait après quatre mois les dimensions suivantes : 22×13 . David rapporte une observation où la rate, en seize jours, diminuait de un tiers et était difficile à palper au quarantième jour.

Cependant, il convient de remarquer qu'assez souvent, la diminution de volume de la rate n'est qu'assez lente et ne cède que lentement aux rayons X; la cause en est peut-être dans la sclérose de cet organe envahie par du tissu fibreux à travers lequel la pénétration des rayons est plus difficile.

Dans les leucémies lymphoïdes, à la fonte de la rate dans les formes splénomégaliques, se joint la diminution de volume des adénopathies qui est très nette. A leur niveau, on observe d'abord une diminution de la tension et de l'empâtement, et peu à peu les masses ganglionnaires deviennent plus mobiles et régressent.

Le traitement radiothérapique amène également la suppression des douleurs spontanées et provoquées au niveau des os.

Benzolthérapie. — Le traitement par le benzol amène, lui aussi, une réduction considérable du volume de la rate dans les leucémies myéloïdes, et de même la régression ne débute que lorsque la chute des globules blancs est déjà très entamée. Stern et Deutsch rapportent le cas de 2 malades où la rate et le foie reprirent leurs dimensions normales. La première malade d'Aubertin avait une rate qui descendait jusqu'au pubis : après le traitement, sa rate n'arrivait qu'à l'ombilic. Sa deuxième malade, le 5 mai, avait une rate qui débordait l'ombilic de deux travers de doigts : le 19 mai, elle ne dépassait le rebord costal que de deux travers de doigts. Parmi les malades dont l'observation a été rapportée par MM. Vaquez et Yacoël, l'un avait une rate

occupant les 2/3 du flanc gauche : elle devint normale au bout de sept semaines. Chez un autre, la rate diminua de moitié. Dans l'observation rapportée par nous, nous n'avons guère enregistré qu'un début dans la réduction de la splénomégalie, mais celle-ci s'amorçait lors de la sortie de l'hôpital du malade.

Une diminution analogue s'observe dans les adénopathies des leucémies lymphoïdes traités par le benzol.

Curiethérapie. — Mais c'est surtout dans le traitement par le radium que les meilleurs résultats semblent avoir été observés, tout au moins dans la leucémie myéloïde, car les cas de leucémie lymphoïde traités par le radium sont assez rares : quelques-uns cependant sont rapportés en Amérique.

M. Renon dit que les rates « fondent de jour en jour » et cette fonte, nous l'avons observée chez la malade dont nous rapportons l'observation. Les résultats obtenus par M. Renon peuvent être résumés dans le tableau suivant :

Obs. 1. — Diamètre maximum, 45 centimètres devient de 25 centimètres en deux mois.

Obs. 2. — La rate occupe tout l'abdomen, devient normale en un mois et demi.

Obs. 3. — La rate devient normale en deux mois.

Obs. 6. — Rate à l'ombilic, devient normale en deux mois.

Giffin, qui a traité par le radium 30 malades, les classe par catégorie suivant les dimensions de leurs rates : 4 de ses malades avaient une rate dépassant le rebord costal de quelques pouces : celle-ci devient normale en trente-neuf à soixante et un jours. 9 autres malades ont une rate à mi-chemin entre l'ombilic et le rebord costal : en cinquante à soixante-dix jours, la rate est redevenue normale chez 3, seulement palpable

après onze à quarante-huit jours chez 6. 10 autres malades ont une rate atteignant l'ombilic : chez 4, elle devient palpable seulement en quarante et un à cent vingt-deux jours, chez 5 elle revient à mi-chemin entre l'ombilic et le rebord costal en sept à quatre-vingt-dix-huit jours, chez 1, après douze jours, il n'y avait pas de changement. Les 8 autres malades avaient une rate occupant tout l'abdomen : la rate devient palpable seulement après vingt-six à soixante-quinze jours, chez 4 d'entre eux; chez 2, elle revient à mi-chemin entre l'ombilic et le rebord costal en vingt-six à soixante-quinze jours. Chez 1, après une seule séance, la rate revient à l'ombilic.

Il convient de remarquer que ces tableaux comprennent des cas où le malade est traité depuis fort peu de temps, point important puisque la splénomégalie ne régresse qu'une fois la chute leucocytaire bien installée.

En résumé, rayons X, benzol, radium amènent une réduction notable de l'hypertrophie des organes hématopoiétiques. L'action du radium à cet égard est particulièrement manifeste et fidèle.

3. — Sang

A. Globules blancs.

a) LEUCÉMIES MYÉLOÏDES.

Ce qui caractérise avant tout l'action des différents agents thérapeutiques que nous comparons, c'est la leucolyse qu'ils déterminent.

Radiothérapie. — Les différents auteurs qui se sont

occupés de la question sont d'accord pour constater que les rayons X provoquent d'abord dans la plupart des cas, une augmentation brusque et temporaire des leucocytes du sang circulant. Cette leucocytose qui commence une ou deux heures après la fin de la première séance de radiothérapie atteint son maximum après trois et cinq heures et dure douze heures au plus. Même si l'on ne pratique pas de nouvelles irradiations, ces poussées se renouvellent les jours suivants pour devenir de plus en plus faibles par la suite. Ainsi, Beaujard constatait chez une leucémique présentant dans son sang 304.000 leucocytes, une augmentation de ce chiffre à 462.000 trois heures après l'irradiation, à 424.600 cinq heures après, à 308.000 neuf heures après et à 316.000 douze heures après : le lendemain, une nouvelle ascension à 316.800 se produisait. Durant ces poussées, le nombre des globules rouges ne varie pour ainsi dire pas.

Pendant les premières semaines du traitement, de trois semaines à quarante jours en moyenne, le nombre des leucocytes reste ainsi au-dessus du chiffre primitif et chaque exposition déclenche une hausse leucocytaire qui devient de moins en moins importante.

Dans les cas où ces poussées ne sont pas observées, on voit alors une descente très irrégulière du chiffre des globules blancs.

Il semble que l'emploi de doses massives supprime ou tout au moins rend très brèves ces poussées du début.

Enfin survient la période de diminution définitive du chiffre des leucocytes et cette baisse est considérable. Nous ne tiendrons pas compte des résultats obtenus autrefois, tel que celui de Brown par exemple, où le chiffre des globules blancs tomba de 1.250.000 à 8.000 en

quatre semaines et demie et où, par suite de doses trop massives, l'on eut à déplorer des accidents même mortels. En ne s'adressant qu'aux cas où les leucémiques subirent des irradiations méthodiques et convenablement dosées, nous voyons que des résultats excellents ont été obtenus. Ainsi, en sept mois, 2 malades de Beaujard passaient de 300.000 et 235.000 leucocytes à 10.000. Sur les 2 malades dont Hoël rapporte l'observation dans sa thèse, la chute fut de 300.000 à 30.000 en dix mois après 36 séances et de 200.000 à 10.000 en neuf mois après 40 séances.

La chute leucocytaire est lente, irrégulière, fluctuante.

D'une manière générale, nous voyons que, si l'on admet que cette baisse est variable suivant la quantité de rayons reçus et aussi suivant la façon dont réagit le sujet (dont la rate plus ou moins sclérosée laisse passer plus ou moins les rayons et dont la formule leucocytaire comporte des éléments plus ou moins sensibles à l'action des rayons X), nous pouvons admettre que le chiffre leucocytaire revient à la normale en trois, six à huit mois.

On sait que la destruction des globules blancs s'accompagne d'une décharge urique due aux nucléo-protéides des leucocytes détruits.

Benzolthérapie. — La chute leucocytaire dans le traitement par le benzol n'est pas toujours immédiate. Là aussi il arrive fréquemment, dans un tiers des cas environ, que l'on observe au début du traitement une augmentation importante et temporaire du chiffre des globules blancs. Cette poussée peut se poursuivre pendant plusieurs semaines : elle cesse en général après trois semaines à un mois. Dans un cas le chiffre leucocytaire passait de 170.000 à 242.000 après deux semaines, pour

retomber à 6.000 au bout de un mois. Boni rapporte les chiffres suivants : 98.000 à 190.000 en un mois avec chute à 7.800 après trois semaines; Le Blaye : 25.000 à 35.000, puis 17.000 au douzième jour.

Il semble que lorsque les malades ont auparavant subi l'action des rayons X, cette élévation n'ait pas lieu.

En tout cas, malgré que cette hausse existe dans certains cas, elle n'est que transitoire, et, à moins d'échec, la baisse des leucocytes sera bientôt constatée : nous nous contenterons de citer comme exemple les 2 observations de leucémie myéloïde rapportées par M. Vaquez, où la chute fut de 525.000 à 15.000 en sept semaines et de 850.000 à 70.000 en trois mois.

L'observation I, rapportée par Aubertin, où la chute leucocytaire ne fut que 329.000 à 170.000, en cinq mois et demi, confirme que des résultats plus lents sont obtenus dans les cas déjà traités par la radiothérapie, ce malade en effet ayant été soumis préalablement à l'action des rayons X.

Radiumthérapie. — Si maintenant nous envisageons quelle est l'action du radium sur les globules blancs du sang des leucémiques, nous voyons que nous avons ici aussi à enregistrer des baisses considérables de leucocytes. Le tableau suivant résume les résultats obtenus par M. Renon :

N° 1. — 220.000 à 12.000 en un mois.

N° 2. — 223.000 à 3.000 en un mois.

N° 3. — 360.000 à 13.000 en un mois.

N° 4. — 242.000 à 16.000 en quinze jours.

N° 5. — 143.000 à 21.000 en un mois et demi.

N° 6. — 264.000 à 8.600 en un mois et demi.

L'observation de Schüller rapporte une chute de

673.500 à 12.000 en trois mois, celle de Ordway 495.000 à 5.800 en trois mois environ.

Chez les 30 malades observés par lui, Giffin obtint des résultats analogues; ainsi son tableau I, par exemple, où il réunit les leucémiques dont la rate, avant le traitement, était palpable et qui est devenue normale par la suite, donne les chiffres suivants :

N° 1. —	12.200 à	3.800 en 46 jours après 4 séances.
N° 2. —	97.700 à	6.600 en 39 » » 2 »
N° 3. —	207.000 à	12.800 en 40 » » 5 »
N° 4. —	96.000 à	8.400 en 61 » » 2 »

En résumé, chute rapide du nombre total des globules blancs et cela dans tous les cas soumis à l'action du radium.

Une question se pose : cette chute se produit-elle immédiatement après la première irradiation ou quelque temps après ? Les conclusions de M. Rénon à ce sujet sont que l'action du radium met quelques jours à se produire et que parfois il n'y a pas de modification pendant les sept premiers jours de traitement.

La chute une fois amorcée se poursuit régulièrement et sans oscillations et le nombre des globules blancs revient à la normale en moyenne après un à deux mois.

Ainsi, nous le voyons, rayons X, benzol et radium tendent à ramener à la normale le chiffre total des globules blancs; mais alors que six à sept mois sont nécessaires à la radiothérapie pour obtenir ce résultat, une action plus rapide est obtenue par le benzol et surtout par le radium.

Formule leucocytaire.

Nous venons de constater que les différents agents que nous comparons ramènent à la normale le chiffre total des globules blancs; nous rechercherons maintenant si, parmi eux, il en est un dont l'action est plus particulièrement sensible à telle sorte de globules blancs, myélocyte ou polynucléaire par exemple.

Radiothérapie. — Nous avons vu que le premier effet des rayons X sur les leucocytes était de déterminer une augmentation de leur nombre : nous pouvons ajouter maintenant que cette leucocytose est entièrement due à une hausse du chiffre des polynucléaires : cette leucocytose est une polynucléose. C'est à Beaujard que revient le mérite de cette constatation, qui, du reste, s'observe également chez l'homme sain irradié. Il constata, par exemple, que chez l'un de ses leucémiques traité par les rayons X, le chiffre des polynucléaires passait durant la leucocytose primitive de 155.000 par millimètre cube à 261.370; il pensait que cette réaction sanguine était due à l'immigration de polynucléaires adultes tenus en réserve dans le tissu myéloïde.

Mais, même durant cette polynucléose, s'amorce une chute qui, à cette époque, ne comprend pas ces éléments et qui, après la poussée du début, va être générale.

Si maintenant nous envisageons quels éléments globulaires subissent proportionnellement le plus de pertes dans la destruction des globules blancs, nous voyons que c'est l'élément le plus jeune, c'est-à-dire le myélocyte, qui est le moins résistant aux rayons. Ceux-ci ont une telle prise sur lui qu'il disparaît presque entièrement du sang circulant : disparition non complète ce-

pendant, car, bien que quelques auteurs disent avoir constaté leur absence, la plupart ne sont pas de leur avis. Néanmoins, dans la plupart des cas, ils se font très rares, 1 pour 100 à 300 globules blancs en moyenne.

Pour ce qui est des mononucléaires et surtout des lymphocytes, qui sont pour ainsi dire absents de la formule leucocytaire avant traitement, ils reprennent un rang important dans cette formule, mais sont loin d'atteindre cependant leur valeur normale.

Dans ce combat entre les rayons X et les leucocytes, nous pourrions comparer les myélocytes à l'infanterie, les polynucléaires à la cavalerie, les mononucléaires et les lymphocytes aux services de l'arrière : tous ont des pertes, mais celles-ci ne sont pas proportionnelles, et pour s'en faire une idée, il suffit de rapporter ici une échelle de sensibilité telle que Béclevé l'a établie. Cette échelle est fournie par les rapports moyens entre les chiffres par millimètres cubes de tel élément, polynucléaire par exemple, avant et après traitement. Les résultats obtenus par Béclevé sont les suivants :

Myélocytes neutrophiles	138,9
Myélocytes éosinophiles	39,3
Mono mastzellen	26,3
Lymphocytes	22,8
Éléments de transition	22,6
Polynucléaires éosinophiles	22,3
Moyens mononucléaires	21,5
Polynucléaires neutrophiles	16,2
Polynucléaires mastzellen	14,2
Grands mononucléaires.	10,9

Donc, tandis que les myélocytes sont très sensibles aux rayons, les polynucléaires et les mononucléaires se montrent plus résistants.

Benzolthérapie. — Nous allons constater des résultats

analogues dans le traitement des leucémies par le benzol. Ici aussi, ce sont les éléments anormaux du sang, myélocytes en particulier, qui vont être le plus atteints. Le benzol les fait-il disparaître complètement du sang ? M. Vaquez dit à ce sujet « qu'ils diminuent considérablement, mais d'une façon transitoire; car ils réapparaissent lorsque le traitement a cessé depuis un certain temps ». La plupart des auteurs qui ont étudié la question se rangent à cet avis, et si les myélocytes ne disparaissent pas entièrement du sang, du moins ils deviennent très rares et le plus souvent ils tombent au-dessous de 1 0/0.

Ainsi, Josefson signale dans le cas rapporté par lui leur disparition, Mooread observe une disparition des formes anormales, Mme Demidow cite un cas où il y eut disparition presque complète de myélocytes. Chez les 2 malades de Vaquez, ces éléments tombaient à 2 et 7 0/0.

Néanmoins, Kiralyfi (Gouget : *Presse Médicale*), pense que le benzol influence peu la formule leucocytaire, et Aubertin dit que si le pourcentage s'améliore généralement, il n'en est pas toujours ainsi et les exceptions sont plus fréquentes qu'avec la radiothérapie.

Après les myélocytes, ce sont les polynucléaires qui se montrent le plus sensibles au benzol.

Nous avons essayé, en groupant les observations publiées par Vaquez, Aubertin, Bourges, Stein, de dresser pour le benzol une échelle de sensibilité; nous avons obtenu les résultats suivants :

Myélocytes. . . .	606
Polynucléaires . . .	68
Mononucléaires . . .	40,3

Radiumthérapie. — Le traitement par le radium est

également fort efficace, sinon plus vis-à-vis des myélocytes et, dans de nombreux cas, leur disparition complète du sang a été obtenue. Ainsi, dans l'observation VI de M. Renon, ces éléments sont passés de 88 à 0 0/0 dans celle de Ordway de 36 à 0 0/0 également. Cependant, bien souvent, leur absence n'a pas été trouvée totale après le traitement. Schüller, par exemple, constata une chute de 50 à 1 0/0.

Sur les 30 malades observés par Giffin, il convient de tenir compte que beaucoup d'entre eux n'ont été en observation que pendant peu de temps : néanmoins, 3 d'entre eux ne présentaient après traitement aucun myélocyte dans leur sang. Cependant, plusieurs, dont les chiffres leucocytaires étaient passés au-dessous de la normale, présentaient encore des myélocytes : ainsi un malade avait 7.000 leucocytes avec 2,3 0/0 de myélocytes (29,7 avant traitement), un autre avec 9.800 leucocytes avait 9,3 myélocytes 0/0 (40,3 avant traitement), un autre avec 5.800 leucocytes avait 0,7 0/0 de myélocytes (29,3 avant traitement).

Pour ce qui est des éléments normaux du sang, l'on constate que les polynucléaires gardent après traitement le rang qu'ils occupaient dans le pourcentage : par exemple, ils passent de 70 à 75 dans l'observation I de M. Renon, de 60 à 50 dans l'observation Ordway. Si nous reprenons notre comparaison, nous dirons que la cavalerie a subi des pertes lourdes, mais reste l'une des armes la moins éprouvée dans l'armée des globules blancs.

Quant aux mononucléaires et aux lymphocytes, service de l'arrière, ils se trouvent, après le combat, devenus plus nombreux que l'infanterie en restant inférieurs encore comme nombre à la cavalerie.

Dans l'observation I de M. Renon, les lymphocytes

passaient de 1 à 25 0/0, dans l'observation VI de 1 à 31 0/0, dans l'observation Ordway de 2,3 à 45 0/0. Pour les mononucléaires, ils montaient de 1 à 31 0/0 dans l'observation VI de M. Rénon, de 5 à 18 0/0 dans l'observation V, de 0 à 3,1 0/0 dans l'observation Ordway.

Pour nous résumer, nous dirons qu'aucun des agents thérapeutiques considérés par nous n'est efficace contre tel élément globulaire de façon particulière. Rayons X, benzol et radium détruisent avant tout les myélocytes et tendent à ce que le sang reprenne (dans les leucémies myéloïdes) sa physionomie normale.

b) LEUCÉMIES LYMPHOÏDES.

Pour ce qui est des leucémies lymphoïdes, nous serons assez bref. Nous avons vu que les cas de leucémies lymphoïdes traités par le radium sont assez rares.

Quant à la radiothérapie et au benzol, ils amènent une chute globale des leucocytes analogue à celui des leucémies myéloïdes.

Un point cependant est totalement différent : c'est la question de la formule leucocytaire après traitement; tandis que sous l'influence du traitement l'on observe dans les leucémies myéloïdes une formule globulaire qui redevient à peu près normale, dans les formes lymphoïdes, au contraire, ni les rayons ni le benzol ne parviennent à ces résultats.

Ces agents thérapeutiques ont pour action d'abaisser le pourcentage des lymphocytes, mais l'on est bien loin à ce sujet de revenir au voisinage de la normale.

Quant aux polynucléaires, on constate généralement une légère amélioration dans leur pourcentage.

Globules rouges.

Il convient particulièrement, dans le traitement des leucémies, d'envisager le traitement de l'anémie : « La fièvre et la diminution du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine, sont, dit M. Rénon, des facteurs moins trompeurs pour escompter les résultats éloignés de la radiothérapie que l'amélioration rapide aussi bien de l'état général et de l'état local. » Nous pouvons, croyons-nous, étendre cette proposition aux cas où l'on se sert des rayons X ou du benzol.

Radiothérapie. — Si nous considérons chez un leucémique un tracé portant en abscisse le temps et en ordonnée le nombre des globules rouges, nous verrons que la courbe obtenue, sous l'influence des rayons X, se relève lentement peu après la première irradiation et monte régulièrement, contrastant avec la courbe des leucocytes. Nous noterons que les variations des globules blancs n'ont aucune répercussion sur le tracé des érythrocytes. Rapide à se produire, durable, constante, régulière, indépendante de la série blanche, telle est la courbe des hématies. Cette amélioration de l'anémie persiste après l'inefficacité des rayons sur le chiffre leucocytaire. D'une manière générale, les globules rouges passent de 2 à 5 millions en cinq à huit mois, soit une augmentation de 1 million environ par mois en moyenne.

Cette augmentation du chiffre des érythrocytes doit-elle être attribuée à l'action directe sur le tissu myéloïde (Aubertin et Beaujard) ou simplement à l'amélioration de l'état général (Béclère) ? Quoi qu'il en soit, nombre des hématies et état général sont des phénomènes qui sont liés l'un à l'autre.

Nous savons que la cellule primordiale, qui doit don-

ner naissance au futur globule rouge, se différencie successivement en mégolablaste, qui, par mitose, donne des normoblastes qui vont se diviser en pycnoblastes, ces derniers donnant les hématies adultes après expulsion de leur noyau et un stade de déformation en raquettes. Ces différents éléments se retrouvent dans les leucémies et l'action des rayons X est de faire disparaître progressivement les éléments anormaux en commençant par les plus jeunes de la série : mégaloblastes puis normoblastes, puis pycnoblastes, enfin formes en raquettes. Les microcytes et macrocytes, lorsqu'il y a poïkilocytose, se font de plus en plus rares.

Benzolthérapie. — Les expériences de Selling ont montré que le benzol, s'il était érythrolytique à haute dose, était au contraire érythropoïétique à faible dose, c'est-à-dire à dose thérapeutique.

Les résultats cliniques enregistrés montrent, sous l'action de ce médicament, une amélioration de l'anémie régulière, lente et progressive. L'augmentation du chiffre des hématies semble débiter avec la chute des leucocytes : tout au début, coïncidant avec la polynucléose, c'est plutôt une diminution du nombre des globules rouges que l'on observe. Comme dans la radiothérapie, cette amélioration est importante : ainsi Aubertin signale une hausse de 50.000 hématies après quinze jours de traitement.

On aboutit parfois à un chiffre des érythrocytes supérieur à la normale : tel est le cas rapporté par Stern, dont la malade passa en deux mois de 3.600.00 à 5 millions 570.000 hématies.

Quant aux érythrocytes nucléés, ils disparaissent du sang sous l'influence du benzol en même temps que la baisse leucocytaire s'accroît.

Radiumthérapie. — Le radium n'est pas sans ame-

ner des résultats aussi favorables. Les observations de Rénon sont à ce sujet très probantes :

Malades

N° 1 :	Les hématies passent de 3.170.000 à 3.700.000 après traitement		
N° 2 :	—	—	2.200.000 à 4 500.000 —
N° 3 :	—	—	3.200.000 à 4.900.000 —
N° 4 :	—	—	3.700.000 à 4.000.000 —
N° 5 :	—	—	2.450.000 à 3.020.000 —
N° 6 :	—	—	3.604.000 à 4.995.000 —
Obs. Schüller	—	—	2.000.000 à 4.300.000 —

Cette amélioration de l'anémie des leucémiques sous l'influence du radium a été également constatée par Ordway et Giffin; ce dernier déclare que l'anémie est proportionnelle au degré de maladie et que la transfusion du sang prolongeait la vie.

Les irradiations ont également pour effet la disparition des formes nucléées du sang.

RECHUTES

Quel que soit donc le traitement employé, voici donc notre leucémique remis sur pied : il se croit guéri ; il ne l'est pas hématologiquement et les quelques myélocytes qui persistent dans son pourcentage globulaire sont là pour l'attester. Cependant, le malade a repris ses forces, il a de l'appétit, il vaque à ses occupations. Nous allons rechercher maintenant si tel ou tel traitement permet d'éloigner davantage ces rechutes fatales ou de les rendre moins graves.

Lorsque les séances de radiographie sont interrompues, on voit peu de temps après une poussée myélocytaire, indice d'une nouvelle leucocytose imminente. De nouvelles séances vont être nécessaires pour amener le calme, et ainsi de suite.

De meilleurs résultats sont obtenus lorsque le leucémique suit un traitement continu (des irradiations hebdomadaires par exemple). Mais avec cette méthode également, il est à remarquer qu'après un certain temps, variable suivant la gravité de la maladie et la sensibilité du sujet, celui-ci va devenir de moins en moins sensible à l'action des rayons, dont David compare l'action à celle de la digitale qui s'épuise à la longue : des doses plus fortes vont être nécessaires qui, malgré tout, après un temps plus ou moins long, n'amèneront plus de baisse dans le chiffre des leucocytes. Et alors, malgré le traitement, nous assisterons à la montée du nombre des globules blancs, à la baisse du chiffre des hématies,

à l'augmentation nouvelle du volume de la rate et des organes hématopoïétiques, à l'apparition de la cachexie, des œdèmes, des hémorragies, à moins qu'auparavant une infection intercurrente ne soit survenue. Parfois, sur la fin, l'on voit les formes jeunes des myélocytes, les myéloblastes, apparaître dans le sang et les organes hématopoïétiques, qui n'arrivaient pas à former des polynucléaires adultes, ne parviennent même plus à élaborer des myélocytes, ceux-ci restant au stade myéloblastes. Bécclère constatait au Congrès de Londres que finalement la radiothérapie se montrait impuissante contre les complications et les myéloblastes non granuleux.

Pourquoi le malade devient-il ainsi insensible à l'action des rayons X ? Certains pensent que par suite de l'accoutumance aux radiations, il y a formation de formes plus résistantes de myélocytes, d'autres que la rate devenue fibreuse ne permet plus la pénétration des rayons. En tout cas, si la rate ne répond plus aux rayons X, il devient impossible d'obtenir des résultats dans l'état général et le sang.

Il est intéressant de savoir de combien d'années la vie des leucémiques ainsi traités a pu être prolongée. Bécclère déclarait en 1912 à la Société de Radiologie qu'il suivait des cas depuis cinq et six années. H. Bécclère qui a observé 89 cas de leucémies lymphoïdes, dit que dans cette forme la terminaison fatale peut être reculée de trois à cinq ans et que pour la leucémie myéloïde (132 observations), la moyenne des survies est de deux ans et demi à trois ans, avec quelques cas exceptionnels allant jusqu'à quatre et cinq années. Il cite le cas d'un leucémique dont la survie fut de neuf ans.

La benzolthérapie permet-elle d'aussi bons résultats ? Avec elle également la rechute est fatale et sera assez

rapide si le traitement a été interrompu. Ainsi, Bourges rapporte le cas d'un malade qui, traité pendant deux mois et demi, ne continua pas le traitement : celui-ci avait amélioré le chiffre des leucocytes à 24.000 avec 7 0/0 de myélocytes. Le malade, qui cessa de prendre du benzol, revint dix mois après dans un état grave, avec 323.000 globules blancs, et cette fois le benzol n'eut plus aucune action.

La valeur du benzol s'épuise en effet à la longue comme les rayons X et ici il y a formation de formes myélocytaires plus résistantes ou l'organisme s'habitue au benzol.

Néanmoins, lorsque le malade est suivi régulièrement et prend son benzol régulièrement aux doses commandées par l'examen de sang, ces rechutes sont reculées davantage. C'est ainsi que Turck a obtenu des rémissions de deux ans et demi sans avoir recours pendant ce temps à aucun autre traitement. MM. Vaquez et Yacoël soignent actuellement un leucémique dont le traitement fut commencé en 1914.

Néanmoins, la rechute est fatale, précédée par l'apparition de myélocytes qui se font plus nombreux ; puis le chiffre des leucocytes augmente et dans la période terminale apparaissent souvent des myéloblastes. Et le malade succombe à la cachexie ou aux hémorragies. Le nombre des hématies descend toujours très bas. Parfois, une complication aura devancé la rechute et c'est à une infection intercurrente (broncho-pneumonie, angine de Vincent dans le cas Rolleston), que succombe le leucémique.

Nous avons vu les heureux résultats produits chez les leucémiques par le radium. Pour maintenir les résultats acquis, de nouvelles séances sont là aussi nécessaires. Mais, à la longue, on constate que les irradiations

n'ont plus la même action nocive sur le myélocyte et l'on voit finalement la rate, le sang et l'état général ne plus subir l'action bienfaisante du radium.

Comme le dit M. Renon, il y a accoutumance et cet auteur incrimine la rate de ces méfaits : cet organe devenu fibreux empêcherait la pénétration des rayons X.

Il constata également que les récidives étaient survenues plus rapidement chez les malades déjà traités par les rayons X et chez ceux qui avaient subi des irradiations rapprochées.

En tout cas, les résultats obtenus sont excellents, comme l'on peut s'en rendre compte par la survie présentée chez les malades de son service :

1.	Survie de 2 ans et 2 mois avec 12 applications.	
2.	— 1 an et 1 mois avec 6	—
3.	— 3 ans et 1 mois avec 16	—
4.	— 6 ans et 6 mois avec 25	—
5.	— 1 an avec 6	—
6.	— 3 ans et 6 mois avec 10	—
7.	— 1 an et 8 mois avec 10	—
8.	— 2 mois avec 8	—

ECHECS

Nous avons jusqu'à présent envisagé l'étude de l'action des rayons X, du benzol et du radium, sans tenir compte des cas où ces agents se montraient sans action. Faisons maintenant une étude rapide afin de nous rendre compte de leur valeur comparative.

Boardmann est d'avis que « les rayons X ont produit une amélioration dans 20 à 50 0/0 des cas et qu'il y a 50 à 80 0/0 des cas réfractaires. » Contrastant avec cette opinion, l'avis de Bécclère est que « jusqu'à preuve du contraire, lorsqu'il s'agit de cas soumis pour la première fois à la radiothérapie, les formes chroniques de leucémies myéloïdes ne se montrent jamais réfractaires à l'action favorable d'une irradiation méthodique et convenablement dosée qualitativement et quantitativement » et Bécclère de citer un cas soi-disant réfractaire où il obtint des succès.

Entre ces deux extrêmes siège certainement la vérité, mais il est certain que Boardman s'en éloigne beaucoup. Peut-être, comme il ne semble pas avoir utilisé la méthode des feux croisés et n'avoir pas utilisé la filtration, sa technique est-elle défectueuse; toujours est-il qu'il nous semble juste de conclure que si les cas réfractaires sont très rares, il en existe néanmoins où, malgré une technique rigoureuse, on n'obtient, par la roengenthérapie, que des résultats insuffisants: c'est ainsi que sur les 12 cas traités par Rénon par le radium,

8 avaient été préalablement soumis sans succès à l'action des rayons X. Il en est de même de plusieurs où le benzol donna des résultats là où les rayons X avaient été utilisés sans succès. En résumé, nous voyons que les échecs existent, mais sont rares.

Nous enregistrerons, dans le traitement par le benzol, des résultats à peu près analogues : sans insister sur les cas déjà traités par la radiothérapie où le benzol ne donna que de médiocres résultats, il arrive parfois que les effets au point de vue hématologique ne soient que lents et incomplets; ou bien c'est la splénomégalie qui se montre résistante; d'autres fois, on observe une amélioration concernant les organes hématopoïétiques sans noter de progrès dans l'état général.

Dans un cas rapporté par Deutsch, 99 capsules dosées à 0 gr. 50 n'amenèrent pas de résultats sensibles : les rayons X se montrèrent au contraire efficaces. Il cite un autre cas où le chiffre des leucocytes était en accroissement après l'administration de 64 capsules.

Il semble donc que si, dans la plupart des cas, le benzol a une action favorable, ce médicament, comme les rayons X, est d'une action à peu près nulle dans quelques cas rares.

En est-il de même du radium ? En ce qui concerne les leucémies lymphoïdes, nous ne pouvons répondre à cette question, les cas observés étant trop peu nombreux. Mais pour ce qui est des formes myéloïdes, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de cas où le radium n'ait pas eu d'action favorable. Tous les cas soumis par M. Rénon à la curiethérapie ont été influencés favorablement. Ordway arrive aux mêmes conclusions et Giffin, qui a traité par le radium 30 cas de leucémies myéloïdes, n'a pas observé un cas où les irradiations fussent sans influences heureuses.

ACCIDENTS

Nous n'insisterons pas sur les brûlures provoquées par les rayons X : on les a observées surtout au début de cette méthode de traitement. Une technique rationnelle, avec l'utilisation d'écran, ne doit pas provoquer de radiodermite et M. Béclère dit n'en avoir jamais constaté.

Nous n'insisterons pas non plus sur le cas de Brown, cas mortel dû à l'emploi de doses trop massives.

Cependant, des accidents légers succèdent parfois aux séances de radiothérapie, troubles digestifs, diarrhées profuses. David a vu se produire chez 2 de ses malades des coliques néphrétiques dues à la décharge urique provenant des nucléo-protéides des leucocytes détruits. On a également observé des hématuries, des douleurs assez vives au niveau de la rate.

Le radium bien manié ne doit pas non plus déterminer de radiodermites : les auteurs américains en ont cependant observé ; elles furent peu graves et par la suite furent évitées au moyen d'écrans suffisants.

Quant au benzol, nous avons vu qu'il occasionnait assez souvent de l'intolérance gastrique, mais que sans suspendre l'administration de ce médicament, on pouvait tourner cette difficulté. De l'anorexie, des brûlures d'estomac, des renvois, enfin des vertiges, ont été également signalés.

Mais les accidents les plus graves à reprocher au

benzol sont des lésions du rein et du foie. Il est vrai que ces lésions s'observaient chez des malades absorbant quotidiennement des doses de 4 et de 5 grammes de benzol. On conseille de surveiller les urines durant la benzolthérapie : si, dans de nombreux cas, la disparition de l'albumine a été constatée, dans d'autres, sous l'influence de doses fortes, l'albuminurie est devenue plus massive et même il y eut parfois hématurie. La nécrose du foie a été observée par Muhlmann et Neumann; Pappenheim avait observé cette lésion chez des cobayes soumis à de très fortes doses de benzol.

Enfin, un accident s'observe, aussi bien dans la radiothérapie que la benzolthérapie et la curiethérapie : Il s'agit de l'anémie grave qui survient chez les leucémiques, chez lesquels le traitement a dépassé son but et a provoqué une leucopénie extrême. Oettinger rapporte en 1910 le cas d'une leucémie myéloïde traitée par la radiothérapie : la chute des leucocytes alla jusqu'à 2.400, mais alors des hémorragies multiples se déclarèrent et le malade succomba. Citons également le cas des malades de Grosh et Stone, où des séances quotidiennes firent tomber le chiffre leucocytaire à 8.000 et celui de Kocmoczi où les globules blancs ne furent plus que de 3.000 : ces deux cas eurent une terminaison fatale.

La malade de Spiegler traitée par le benzol montre une histoire analogue : chute leucocytaire à 1.400, apparition d'hémorragies et terminaison fatale. Cette leucopénie peut être parfois extrême, avec 1.000 et même 200 globules blancs (Aubertin) par millimètre cube.

Deux des malades de Giffin traités par le radium présentèrent des hémorragies graves : leur chiffre leucocytaire était tombé à 3.000 environ; ces malades furent d'ailleurs rétablis grâce à la transfusion sanguine.

Ainsi donc, chez les malades traités, soit par les rayons X, le benzol ou le radium, il convient de surveiller par des examens de sang fréquents l'action des agents employés, sinon on s'expose à des accidents très graves caractérisés par une anémie extrême avec troubles de la coagulation du sang amenant des hémorragies multiples.

MECANISME D'ACTION

Nous devons maintenant rechercher s'il existe quelques différences dans la manière dont les agents que nous considérons agissent sur l'organisme.

Pour ce qui est des rayons X, Senn pensait que ceux-ci détruiraient les microbes supposés être les agents de la leucémie. Heincke, en 1903, constatant chez les cobayes irradiés des lésions marquées des organes hématopoïétiques, pensa que les résultats obtenus étaient dus à leur dégénérescence. En 1904, Aubertin et Beaujard arrivaient aux conclusions suivantes, à savoir que la leucopénie n'était pas due à un hypofonctionnement du tissu lymphoïde, puisque ces lésions étaient réparées en quarante-huit heures, ni à une insuffisance médullaire, puisque la leucopénie se produit malgré une hyperactivité médullaire des plus marquées. A leur avis, la leucopénie résultait d'une action directe sur les cellules du sang circulant et ils admettaient la production des leucolysines.

David, en 1912, émettait l'hypothèse d'une excitation de la fonction leuco-destructrice de la rate.

D'autre part, Curshman et Gaup, injectant du sérum de leucémiques à des lapins, trouvent une leucopénie consécutive chez ces animaux : ils s'adressaient ainsi à des espèces animales différentes, mais Capp et Smith firent la même opération avec des résultats analogues d'homme à homme. Ambrozio injecta le sérum d'un

homme sain irradié à un leucémique : il constata chez ce dernier une chute des globules blancs. Enfin, Ettlinger, Fiessinger et Sauphar constatèrent que dans plusieurs cas de leucémies traitées par les rayons X, la leucopénie se poursuivait bien au delà des séances d'irradiations : ils avaient soin d'éliminer toute cause d'erreur dans leurs conclusions. Ce sont ces différents faits sur lesquels repose la théorie expliquant l'action des rayons X par la formation dans l'organisme de leucolysines.

En résumé, nous voyons que ces rayons agissent sur le sang d'abord par action directe sur les cellules du sang, et peut-être par action sur les organes hématopoïétiques.

Pour ce qui est du benzol, son étude expérimentale fut faite par Selling qui montra que chez les animaux soumis à son action, le nombre des leucocytes, après avoir présenté une augmentation temporaire, subissait d'une manière constante une diminution très marquée, que les polynucléaires étaient plus sensibles que les lymphocytes, enfin que les organes hématopoïétiques étaient frappés de lésions dégénératives.

Cette leucolyse était-elle réelle ou bien était-elle due à leur afflux vers les organes et les vaisseaux profonds, comme c'est le cas pour la peptone ? Malgré que Pappeinheim eût émis cette dernière hypothèse, la majorité des auteurs qui étudièrent la question ne furent pas de cet avis et rangent l'action du benzol dans la même catégorie que celle de la quinine, du gaz moutarde et des rayons X, d'abord parce qu'ils n'ont jamais constaté d'accumulation dans les capillaires profonds des leucocytes, parce que cette émigration n'explique pas les formes de dégénérescence globulaire observées et que cette accumulation expliquerait mal la rapidité, l'intensité et la durée de l'action leucolytique du benzol.

En tout cas, la rate ne joue aucun rôle dans la leucolyse, ainsi que l'a montré Weishottein par ses études du benzol chez des animaux splénectomisés.

Nous ne pouvons faire mieux à ce sujet que de rapporter l'avis de M. le professeur Vaquez : « Le benzol agit à la fois sur les globules blancs et les organes hématopoïétiques. Les globules blancs normaux et pathologiques sont leucolysés à des degrés variables et l'intensité du phénomène est proportionnelle à la dose employée. D'autre part, cette action leucolytique présente deux modalités : dans l'une elle est directe, les leucocytes et principalement les leucocytes pathologiques sont détruits dans le sang sur place en même temps qu'il y a inhibition des centres en surproduction leucocytaire. D'autre part, elle est indirecte, la leucolyse est due à une autoleucolysine ou au ferment leucolytique engendré par les leucolyses répétées. »

Il semblerait au premier abord que l'action du radium doive être à peu de choses près identique à celle des rayons X. Radiations X ou γ ne sont-elles pas en effet de même nature ? Toutes deux sont des vibrations de l'éther et il semblerait que les divergences soient faciles à expliquer par leur différence de longueur d'onde.

En réalité, il semble prudent de ne pas trop expliquer les faits de cette manière, car comment n'expliquer que par la qualité du rayonnement que, pour ce qui est du radium, M. Renon arrive à cette conclusion qu'il convient d'espacer les irradiations et de les faire chaque fois aussi intenses que possible et que d'autre part les radiothérapeutes préconisent actuellement des doses faibles et fréquemment répétées ?

Ne convient-il pas, comme M. Renon l'a fait, de tendre à expliquer les différences dans les résultats obtenus par le radium et les rayons X par ce fait que

le radium permet et exige, pour avoir une action utile, des séances d'une durée supérieure à vingt-quatre heures, alors que la durée des irradiations par les rayons X sont de quelques minutes ?

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Malade du Service de M. le Dr Garnier.)

Leucémie myéloïde traitée par la Radiothérapie

M. D .., 38 ans, ajusteur, entré à l'Hôpital Lariboisière le 29 mars 1920. Rien de particulier dans les antécédents héréditaires et personnels. Pas de trace de spécificité. Mobilisé comme cheminot.

Début de la maladie en 1918 par augmentation progressive du volume de la rate. Envoyé en août 1919 à l'Hôpital de Nancy. Soigné trois mois : 4 injections intra-veineuses de benzol.

S'embauche en octobre 1919 à Paris comme ajusteur. Son ventre continuant à augmenter de volume entre à Lariboisière. N'a présenté jusque-là ni troubles digestifs ni dyspnée.

A son entrée bon état général, pas d'anémie, ne paraît pas avoir maigri. Pas de fièvre. Abdomen saillant : rate mesurant 41 centimètres dans son grand diamètre avec fortes incisures dans la région ombilicale. Pas d'adénopathie ni d'hypertrophie du foie. Pas de douleurs osseuses.

Rien aux autres appareils sauf albuminurie assez marquée et 1 gr. 02 d'acide urique par litre d'urine. Wasserman négatif.

Sang le 3 avril : G. R. 2.000.000 G. B. 550.000. Polynucléaires 50 o/o. Grands monos 50 o/o. Ce malade est soumis à la radiothérapie (Tube Coolidge-Standard. Longueur d'étincelle 25 centimètres. Rayons n° 12. Filtre 5 millimètres 3 H. à chaque séance au niveau de chaque porte d'entrée 3 au début, puis 2, puis 1).

La rate qui le 30 mars 1920 mesurait 41 centimètres dans son grand diamètre ne mesurait que 15 centimètres le 25 mars 1921 mais revenait à 30 centimètres le 18 novembre 1921. Aux dates suivantes : 8 avril 1920, 20 mai, juillet, janvier 1921, juin, novembre 1921, le nombre des hématies était de 1.800.000, 2.450.000, 3.640.000, 2.785.000, 3.575.000, 2.276.000, celui des leucocytes de 520.000, 60.000, 15.000, 65.000, 94.000, 154.600.

OBSERVATION II

Leucémie lymphoïde traitée par la radiothérapie

(Malade du Service de M. le Dr Clerc)

M. F..., 62 ans, chauffeur.

Rien de particulier dans les antécédents héréditaires. N'a jamais été malade sauf entre 20 et 35 ans où il a présenté des troubles digestifs.

Entre à Lariboisière en décembre 1920 pour fatigue et asthénie : il est depuis deux à trois mois dans cet état. Depuis une dizaine de jours il se plaignait également de quintes de toux provoquant chez lui des vomissements le matin et le soir principalement. Depuis deux à trois mois augmentation progressive du volume de l'abdomen et œdème malléolaire disparaissant la nuit.

A son entrée, malade pâle avec conjonctives décolorées. Un accident de travail lui a fait perdre la vision de l'œil droit. On est frappé par le volume anormal de son abdomen et par la circulation collatérale. Rate s'étendant jusqu'à l'ombilic. Foie légèrement hypertrophié.

Légère adénopathie cervicale et axillaire : par la suite les ganglions inguinaux se développèrent.

Examen des autres appareils négatif. Pas d'albuminurie. Wassermann négatif.

Examen du sang le 20 janvier 1921 : G. R. 2.216.000. G. B. 85 000. Lymphocytes 84 0/0. Mononucléaires 5 0/0. Polynucléaires 10 0/0. Eosinophiles 1 0/0.

Traitement radiothérapique commencé le 24 décembre 1920, analogue à celui du malade de l'observation I à part que des irradiations furent faites au niveau des différents groupes ganglionnaires et que le malade ayant présenté une sciatique celle-ci fut traitée au moyen d'irradiations radiculaires.

Des examens du sang pratiqués mensuellement ont donné les résultats suivants à partir de janvier 1921 :

Globules blancs. . .	79.000	77.000	54.000	15.000	28.000	6.000
Hématies	2.310.000	4.000.000	4.800.000	2.000.000	3.880.000	3.600.000
Lymphocytes. . .	85 o/o	77 o/o	85 o/o	70 o/o	82 o/o	
Mononucléaires . .	4	6	4			
Polynucléaires. . .	10	15	11	28	17	
Eosinophiles . . .	1	2			1	

Le malade qui pesait 56 kilos en décembre 1920 pèse 62 kilos en juillet 1921. Se sentant bien il quitte l'hôpital le 7 juillet et cesse tout traitement. Le 24 novembre 1921 il revenait à l'hôpital son état s'étant aggravé. Examen de sang à cette date : Hématies 3.040.000, leucocytes 8.000 avec 70 o/o de lymphocytes, 12 o/o de mononucléaires, 17 o/o de polynucléaires et 1 o/o d'éosinophiles.

OBSERVATION III

(Malade du Service du Dr Bruhl)

Leucémie myéloïde traitée par le benzol

Il s'agit d'un homme de 32 ans, papetier. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires : parents vivants ; 16 frères et sœurs dont 5 vivants, les autres étaient morts jeunes pour la plupart. Marié : femme en bonne santé : un enfant bien portant,

Mobilisé dans l'infanterie en 1914, il est évacué en 1915 du front pour fièvre typhoïde, et soigné à l'Hôpital Février à Châlons pour cette affection qui s'est compliquée de phlébite.

Début de la maladie en octobre 1919 par douleur dans la fosse iliaque gauche, au niveau de laquelle le malade constate la présence d'une tumeur, reconnue comme étant la rate par un médecin consulté. Traité par la liqueur de Fowler il continue à travailler jusqu'en juillet 1921. A cette époque on lui conseille de se faire traiter par les rayons X: il vient dans ce but à Paris.

Il entre à l'Hôpital Bichat le 11 août 1921. A cette époque il présentait une fièvre légère (37°8). On est frappé par sa pâleur, son anémie et une asthénie très marquée. L'abdomen saillant, étalé transversalement présentait une circulation collatérale surtout sous-ombilicale. La palpation révèle une splénomégalie énorme : la rate descend jusqu'à trois travers de doigts de l'épine du pubis et arrive à 3 centimètres à gauche de l'ombilic. Dimensions : 28 centimètres dans le diamètre vertical et 22 centimètres dans le diamètre horizontal au niveau de l'ombilic. Le foie déborde de cinq travers de doigts le rebord costal. Rien de particulier aux autres appareils : pas de signes de spécificité; Urines sans albumine laissant un dépôt briqueté dans le bocal. Pas d'hypertrophie ganglionnaire, ni de douleurs des membres.

L'examen de sang donne 579.000 globules blancs et 3 800.000 hématies avec 80 o/o d'hémoglobine.

Le 22 août première séance de radiothérapie.

A cette date se développe assez rapidement un épanchement pleural gauche : la dyspnée devient très vive, l'état général nécessite l'interruption de la radiothérapie. Le 28 août l'épanchement remontant au niveau de l'épine de l'omoplate on retire par thoracentèse 1 litre du liquide pleural qui est nettement sanglant : cette opération amène une légère amélioration, malgré une poussée thermique à 39°4.

D'autre part, débutant avant la première séance de radiothérapie, s'étaient développés au niveau des points d'applications de ventouses, des hématomes sous-cutanés multiples qui se développant rapidement confluèrent et s'étendirent bientôt à la partie droite du thorax, à toute la gouttière vertébrale droite et gagnèrent par la suite le creux axillaire droit.

A gauche la ponction pleurale détermina un vaste hématome sous-cutané. Ces épanchements rénitents étaient excessivement douloureux et empêchaient tout repos au malade.

Depuis le 4 septembre un traitement par l'hémostyl ne semblait guère devoir entraver l'extension de ces épanchements.

La cure par le benzol fut commencée le 8 octobre : ce médicament fut administré quotidiennement d'abord à la dose de 1 gramme ; par la suite on monta à 2,3 et finalement 4 grammes.

Le 21 septembre les différents épanchements sanguins, devenus beaucoup moins douloureux, devenaient fluctuants et se résorbaient. On notait cependant une légère extension des hématomes sous-cutanés au niveau du creux axillaire droit.

Le 28 septembre les différents hématomes sous-cutanés étaient à peu près résorbés et il n'existait plus qu'une légère matité à l'extrême base gauche. Le malade très amélioré avait repris des forces, sa prostration avait disparu, son appétit était revenu. La rate était stationnaire. Enfin le 19 octobre 1921 le malade se croyant guéri sortait de l'hôpital et rejoignait sa famille en Charente.

Les différents examens de sang pratiqués ont donné les résultats suivants : 21 août G. B. 579.000, G. R. 3.800.000 ; 8 septembre 700.000 et 3.200.000 ; 17 septembre 880.000 et 3.200.000 ; 26 septembre 760.000 et 2.200.000 ; 28 octobre 485.000 et 2.420.000.

OBSERVATION IV

Leucémie myéloïde traitée par le Radium

(Malade du Service de M. le professeur Rénou)

Mme H..., ménagère, entrée le 10 octobre 1921.

Rien de particulier dans les antécédents héréditaires. Typhoïde à l'âge de 7 ans. N'est plus réglée depuis cinq ans.

Mari bien portant; 3 enfants bien portants, un autre étant mort de méningite.

Début de la maladie en juin 1921 par diarrhée avec sang et glaires : 30 selles par jour. Traitée en juin sans amélioration, elle consulte un médecin de son quartier qui découvrant une splénomégalie lui conseille d'entrer à Necker. Depuis juin œdème assez marqué des membres inférieurs.

Examen le 10 octobre : malade pâle, anémiée, asthénique, paraissant amaigrie. Rate aisément palpable descendant jusqu'au niveau d'une horizontale passant par les épines iliaques antéro-supérieures et s'étendant à trois travers de doigts à gauche de l'ombilic. Pas de douleurs osseuses : quelques petits ganglions perceptibles aux aines et dans les creux axillaires. Foie normal. Œdème très marqué mou et blanc des membres inférieurs coexistant avec une albuminurie importante. Anorexie : la malade vomit le lait qu'elle prend et il lui est impossible de s'alimenter. Diarrhée abondante : 20 selles quotidiennes avec sang et glaires.

Rien de particulier aux autres appareils.

Examen de sang le 16 octobre : G. B. 620.000 G. R. 2.300.000.

La malade fut traitée d'abord par le mésothorium : 4 piqûres en octobre et en novembre de 10 microgrammes. A la suite de ces injections l'état général de la malade s'améliora : elle devint moins asthénique, mais sa diarrhée persiste, moins abondante cependant.

Séance de radiumthérapie le 5 novembre : la malade ne reçut qu'une irradiation prolongée du samedi onze heures au lundi neuf heures.

L'asthénie disparut progressivement; la pâleur de la malade et son anémie se sont améliorées; sa courbe de température qui oscillait entre 37 degrés et 38 degrés devient rapidement normale. Le 20 novembre sa diarrhée avait disparue; les vomissements ne se sont plus reproduits. Enfin au début de décembre la malade trouvait le régime de l'hôpital insuffisant.

La rate diminua vite de volume : le 20 novembre elle ne

débordait le rebord costal que de quatre travers de doigts. Le 5 décembre elle était légèrement palpable et les ganglions n'étaient plus perceptibles.

Les leucocytes au nombre de 180.000 le 9 novembre tombaient à 83.000 le 16 novembre, à 64.000 le 18 novembre et à 22.000 le 3 décembre. Le taux de l'hémoglobine était passé de 70 à 90 o/o.

La malade sortait de l'hôpital le 8 décembre 1921.

OBSERVATION V

(Malade de M. le Dr Oppert.)

Leucémie myéloïde traitée par les rayons X

M. I... nous est adressé par le Dr Edouard L... le 25 février 1921 pour mégalosplénie avec leucémie myéloïde.

Bonne santé antérieurement, pas de paludisme. Va consulter le Dr Edouard L... pour fatigue, dyspnée, céphalée, inappétence. A l'examen, faciès pâle, rate très grosse. On trouve à l'examen du sang des myélocytes, éosinophiles et neutrophiles, hématies nucléées.

Le traitement par les rayons X (ampoule Coolidge 1.000 M) est commencé sur la rate pendant trois séances à deux ou trois jours d'intervalle.

Au début de mars la rate a considérablement diminué.

On refait encore quatre séries de traitement identique par les rayons X. On constate alors que le faciès redevient coloré, le malade reprend ses occupations.

On lui refait encore cinq séries de mai en octobre.

L'état général s'aggrave, le faciès redevient pâle et le malade se plaint de douleurs au niveau de la région splénique et des cuisses.

Le traitement est repris avec une application de 3.000 M de novembre en décembre. Résultat parfait, le malade a repris ses occupations.

La rate mesurée en janvier 1922 ne déborde plus du tout les fausses côtes.

CONCLUSIONS

On était à peu près désarmé contre les leucémies avant l'utilisation de la radiothérapie : de grands progrès ont été réalisés sur cette question par l'emploi des rayons X, du benzol et du radium. Néanmoins, ces différents agents thérapeutiques ne doivent pas être considérés comme spécifiques : ils ne s'adressent en effet ni à la néoplasie, ni à la tuberculose, ni à la cause quelle qu'elle soit des leucémies.

Notre étude nous a montré que les rayons X, le benzol et le radium avaient sur l'organisme une action analogue, amenant une rémission dans le cours de la maladie et non une guérison. Si le benzol provoque parfois de l'intolérance gastrique, la radiothérapie et la curiethérapie sont susceptibles de provoquer divers accidents. Nous ne ferons donc de différences entre ces différents agents qu'en ce qui concerne d'abord la rapidité de l'amélioration obtenue et en second lieu la manière plus ou moins commode de leur application.

Le radium et le benzol se montrant plus rapides dans leur action, il sera préférable de recourir à eux lorsqu'une question d'heures interviendra, par exemple pour sauver un malade présentant de graves hémorragies ou se trouvant dans un état désespéré.

Lorsque la question de temps ne se posera pas, chacun de ses remèdes ayant fait ses preuves, nous ne voyons de préférences à leur accorder qu'en ce qui

concerne la facilité de leur emploi : loin des centres, à la campagne par exemple, le benzol offrira de gros avantages. A la ville, on pourra avoir recours à l'un quelconque de ces différents traitements, sans oublier cependant que la cure par le benzol n'est pas très coûteuse.

En tout cas, quelle que soit l'arme choisie, il faudra se souvenir que, lorsque celle-ci se montrera inefficace, une des autres peut donner des résultats.

L'association de la radiothérapie et de la benzolthérapie a donné des résultats excellents : l'inconvénient de cette association est que, lors des rechutes, il ne reste plus à la disposition du médecin qu'une seule arme, le radium.

Vu : le Président de la thèse,

BEZANÇON

Vu : le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Archives Maladies du cœur.

Béclère. — Radiothérapie des leucémies (Congrès de Londres 1914. Radiol. Sect. XXII).

— La leucémie est-elle réfractaire aux rayons X ? (Soc. méd. hôp., 1913, p. 1110).

— Evolution du mégaloblaste dans la leuc. myél. (Soc. de Biol., 1909, p. 582).

— Rapport de sensibilité des différents éléments leucoc. à l'action des rayons X (Bull. et Mém. Soc. Radiol. Paris, 1909, p. 100).

— Mégaloblaste. Normoblaste. Pycnoblastes (Arch. mal. cœur, 1909, p. 333).

— Variations des globules rouges dans le traitement des leuc. sous l'influence des rayons X (Soc. méd. Hôp. Paris, 1912, p. 16).

Béclère (H.). — Traitement des leucémies (Journal médical français, n° 3, p. 99).

David. — Id. Arch. Elect. méd., 1912.

Aubertin. — Action comp. des rayons X sur le sang dans les leuc. myéloïdes et lymphoïdes (Soc. de Biologie, 1905, p. 177).

Ettinger. — Des anémies et processus leucolytique au cours du trait. des leucémies par les rayons X (Arch. mal. cœur, 1910, p. 272).

Vaquez et Aubertin. — Conditions de succès ou d'échec dans le trait. des leucémies par les rayons X (Trib. méd. Paris, 1906, p. 309).

Rénon et Tixier. — Consid. sur quelques éléments cliniques et hématologiques du pronostic de la leucémie traitée par les rayons X (Soc. méd. hôp. Paris, 1905, p. 844).

Beaujard. — Traitement radiothér. des leucémies. Thèse, 1905.

Vaquez et Yacoël. — Trait. des leucémies par le benzol (Soc. méd. hôp., 1918, p. 68).

Gouget. — Id. Presse médicale, 15 février 1913.

Aubertin. — Id. Soc. méd. hôp., 23 mai 1913.

— Id. La médecine, n° 6.

Lévy (Marcel) Bruhl. — L'action leucotoxique du benzène (Biologie médicale, n° 10, 1921).

Moss. — Emploi du benzol en thérapeutique. Thèse n° 189, 1920.

Rénon et Degrais. — Curiethérapie de la leucémie myéloïde (Soc. de Biologie, 3 mai 1913, p. 637 ; Acad. de médecine, 17 juin 1913 ; Congrès intern. Londres, août 1913 ; Soc. méd. hôp., 11 juillet 1913 et 28 novembre 1913, 20 mars 1914 ; Académie de médecine, 15 février 1921).

Ordway. — Journ. of. Amér. Phys. Ass., 1916.

Giffin. — Id., 1917.

